



Rekomendacja nr 39/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu: choroba Hodgkina (ICD-10: C81), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za nieuzasadnione finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81. Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina). Przesłanek do stosowania tej technologii wobec możliwości wykorzystania szeregu komparatorów o udokumentowanej skuteczności nie przedstawiają w swoich opiniach także eksperci. Podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych. Również FDA i Prescrire zaleca ostrożne stosowanie lenalidomidu w niezarejestrowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.81 (Choroba Hodgkina), rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina



musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia Hodgkin lymphoma. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że patogenetycznie z rozwojem tej choroby wiąże się zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemo- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lenalidomid jest analogiem talidomidu o działaniu immunomodulującym, przeciwnowotworowym i przeciwingiogennym. Hamuje wydzielanie cytokin stymulujących procesy zapalne i powoduje zwiększenie wydzielania cytokin o działaniu przeciwzapalnym z jednojądrzastych komórek krwi. Działanie tego leku polega również na hamowaniu proliferacji komórkowej, wzrostu komórek szpiczaka mnogiego przez zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę.

Lenalidomid stosuje się w leczeniu nowotworów: szpiczaka mnogiego i zespołów mielodysplastycznych.

W skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; zwłaszcza u chorych, u których talidomid wykazał objawy neurotoksyczności.

Wskazany do leczenia pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi we wskazaniu C.81 są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu)/IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)/ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) stosowane u tzw. populacji obciążonej (vulnerable). Eksperci wskazują na możliwe zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. W leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnaleziono badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do powyższej analizy. Odnaleziono 4 badania pierwotne będące badaniami retrospektywnymi lub badaniami 1-2 fazy klinicznej.

Brakuje wystarczającej ilości danych, które potwierdziłyby skuteczność lenalidomidu w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Dotychczas przeprowadzone badania I i II fazy klinicznej miały na celu ocenę bezpiecznej tolerowanej dawki lenalidomidu w leczeniu grupy chorych z chłoniakiem opornym na dotychczas zastosowane leczenie bądź nawrotem choroby. Wskaźnik wstępnej odpowiedzi na zastosowane leczenie nie przekraczał 20%, a do najpoważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych należała neutropenia, występująca u ponad połowy badanych

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Lenalidomid jako lek przeciwnowotworowy, może wywoływać neuropatię obwodową, na którą często składają się: bolesna neuropatia czuciowa, neuropatia czuciowo-ruchowa wraz z zajęciem lub bez zajęcia autonomicznego układu nerwowego. W przeprowadzonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano, że kumulatywna częstość wystąpienia wtórnych nowotworów była niemal siedmiokrotnie większa niż u pacjentów leczonych placebo, i to gdy stosowana we wskazaniach innych niż zarejestrowane. W 2010 r. francuskie centrum ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaraportowało, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lenalidomidu są: zaburzenia hematologiczne takie jak neutropenia i trombocytopenia, reakcje skórne takie jak wysypka i świąd, zaburzenia płucne takie jak: zapalenie płuc i zator. W około 25% przypadków lenalidomid był stosowany poza wskazaniami zarejestrowanymi, stąd zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania tego leku w chorobach innych niż wskazane w charakterystyce produktu leczniczego.

W badaniu Reeder (2013) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia (57%), leukopenia (52%), trombocytopenia (39%), zmęczenie (22%), anemia (13%). U 8 z 23 pacjentów (35%) stwierdzono zakażenia stopnia ≥ 3 . U 5 pacjentów przerwano badanie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Odnotowano jeden przypadek śmiertelny z powodu progresji choroby. 3 pacjentów kontynuowało terapię. Odpowiedź kliniczna na zastosowaną terapię była widoczna u 4 pacjentów, a 10 pacjentów pozostawało w stanie stabilnym.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 w badaniu Fehniger (2011) należały: neutropenia (43%), anemia (29%), trombocytopenia (18%). 4 pacjentów przerwało terapię lenalidomidem ze względu na wysypkę, podwyższony poziom transaminaz/bilirubiny, cytopenię.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (lata 2012 i 2013) w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanym wskazaniu wydano w 2012 roku jedną zgodę (jeden wniosek) na kwotę 163 370,79 zł.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, lenalidomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach następującego programu lekowego: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) załącznik programu B 54

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie uwzględniła stosowania lenalidomidu w chorobie Hodgkina.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji w rozpatrywanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.81, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C.81 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-OT-431-50/2013. Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, styczeń 2014 r.